

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

HCAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS

AN 2003:173467 HCAPLUS

TI Combined preparations, containing aryl-substituted propanolamine derivatives and other active substances for the treatment of hyperlipidemia

IN Glombik, Heiner; Frick, Wendelin; Schaefer, Hans-Ludwig; Kramer, Werner

PA Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany

SO PCT Int. Appl., 38 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA German

FAN.CNT 2

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

PI WO 2003018059	A2	20030306	WO 2002-EP8907	20020809
------------------	----	----------	----------------	----------

W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

DE 10140170	A1	20030306	DE 2001-10140170	20010822
-------------	----	----------	------------------	----------

DE 10142455	A1	20030320	DE 2001-10142455	20010831
-------------	----	----------	------------------	----------

PRAI DE 2001-10140170 A 20010822

DE 2001-10142455 A 20010831

AB The invention relates to mixts. of substances, contg. propanolamine derivs. of formula (I), in which the functional groups have the indicated meanings, their physiol. acceptable salts and physiol. functional derivs. as well as other active substances for the treatment of metabolic disorders esp. hyperlipidemia. The combination can also include antidiabetics, antiarthrytics etc. A typical capsule contains 100 mg of the drugs and 400 mg triglyceride mixt. form coco fatty acids; other formulations are emulsions, tablets, dragees, and solns. Hamster that were fed with cholesterol-rich feed received orally the drug combination once daily for 10 days. Feces was analyzed for bile acids, blood lipid levels were measured and cholesterol was detd. from liver.

IT INDEXING IN PROGRESS

IT 96829-58-2, Orlistat 99759-19-0, Tiqueside 150332-35-7,

Pamaqueside 163222-33-1, \*\*\*Ezetimibe\*\*\*

RL: PAC (Pharmacological activity); THU (Therapeutic use); BIOL  
(Biological study); USES (Uses)

(combined preps., contg. 1,4-benzothiepine-1,1-dioxide derivs.  
and other active substances for treatment of hyperlipidemia)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. März 2003 (06.03.2003)

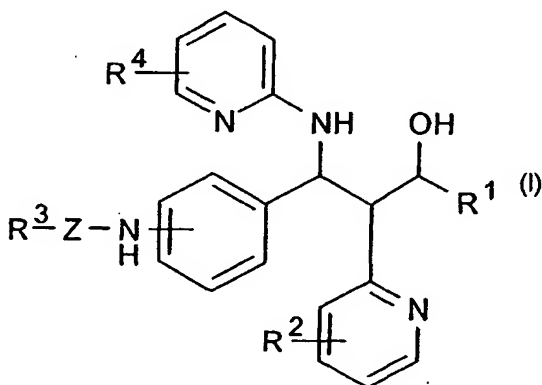
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/018059 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 45/06, 31/445
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08907
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
9. August 2002 (09.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 40 170.1 22. August 2001 (22.08.2001) DE  
101 42 455.8 31. August 2001 (31.08.2001) DE
- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).
- (72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald  
42, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin;  
Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach  
(DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse  
7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner;  
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim  
(DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION PREPARATIONS OF ARYL SUBSTITUTED PROPANOLAMINE DERIVATIVES WITH OTHER  
ACTIVE INGREDIENTS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON ARYLSUBSTITUIERTEN PROPANOLAMINDERIVATEN MIT WEI-  
TEREN WIRKSTOFFEN UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to mixtures of propanolamine derivatives of formula (I), wherein the radicals have the meaning as cited in the description, in addition to the physiologically compatible salts thereof, with physiologically functional derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionellen Derivate mit weiteren Wirkstoffen.

WO 03/018059 A2

## Beschreibung

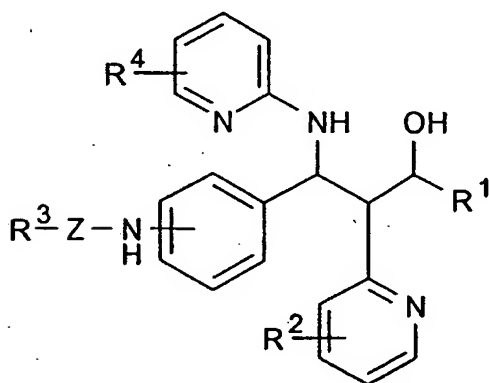
Kombinationspräparate von arylsubstituierten Propanolaminderivaten mit weiteren Wirkstoffen und deren Verwendung

5

In EP 1 117 645 sind Propanolaminderivate mit hypolipidämischer Wirkung offenbart.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Stoffgemische bzw. Kombinationspräparate von Propanolaminderivaten der Formel I mit weiteren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die eine synergistische Wirkung entfalten. Insbesondere sollte die hypolipidämische Wirkung der Propanolaminderivate der Formel I in den Kombinationspräparaten durch die synergistische Wirkung mit weiteren Wirkstoffen überproportional gesteigert werden.

15 Die Erfindung betrifft daher Stoffgemische der Propanolaminderivate der Formel I,



I

20 worin bedeuten

R<sup>1</sup> Phenyl, Heteroaryl, unsubstituiert oder gegebenenfalls mit ein bis drei voneinander unabhängigen Resten substituiert wobei der Aromat oder Heteroaromat ein bis dreifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Jod, OH, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-

25

$R^9$ ,  $-N(R^9)R^{10}$ , CHO,  $-COOH$ ,  $-COOR^{11}$ ,  $-(C=O)-R^{12}$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkyl-OH,  
 $(C_1-C_6)$ -alkyl(-OH)-Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $NO_2$ ,  $(C_1-C_6)$ -  
 alkyl-CN,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $NH_2$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $NH-R^9$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $N(R^9)R^{10}$ ,  
 $(C_1-C_6)$ -alkyl-CHO,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOH$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOR^{11}$ ,  $(C_1-C_6)$ -  
 5 alkyl- $(C=O)-R^{12}$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-OH,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $CF_3$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -  
 alkyl- $NO_2$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-CN,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $NH_2$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-  
 $NH-R^9$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $N(R^9)R^{10}$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-CHO,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-  
 $COOH$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOR^{11}$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $(C=O)-R^{12}$ ,  $-N-SO_3H$ ,  $-$   
 $SO_2-CH_3$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-O- $(C_1-C_6)$ -alkyl-Phenyl, ,  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio,  
 10 Pyridyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch  
 Fluor ersetzt sein können und wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits  
 einfach durch Methyl, Methoxy oder Halogen substituiert sein können;

$R^2$  H, OH,  $CH_2OH$ , OMe, CHO,  $NH_2$ ;

$R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der  
 Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest  
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-  
 Schutzgruppen,  $HO-SO_2-$ ,  $(HO)_2-PO-$ ;

$R^4$  H, Methyl, F, OMe;

$R^9$  bis  $R^{12}$  unabhängig voneinander H,  $C_1-C_8$ -Alkyl;

$Z$   $-NH-C_0-C_{16}-Alkyl-C=O-$ ,  $-O-C_0-C_{16}-Alkyl-C=O-$ ,  
 $-(C=O)_m-C_1-C_{16}-Alkyl-(C=O)_n$ , Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei  
 der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder  
 mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe, eine  
 kovalente Bindung;

$n$  0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie derer pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate, mit weiteren Wirkstoffen, bevorzugt oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffen.

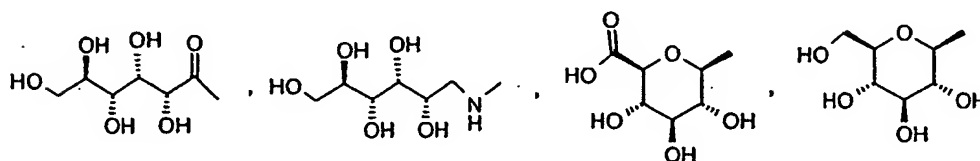
Bevorzugt sind Stoffgemische der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

10 R<sup>1</sup> Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, wobei der Aromat oder Heteroaromat ein bis zweifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;

R<sup>2</sup> H, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CHO, NH<sub>2</sub>;

15

R<sup>3</sup>



wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-Schutzgruppen, HO-SO<sub>2</sub>-;

20

R<sup>4</sup> H, Methyl, F, OMe;

Z -NH-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-C=O -, -O-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-C=O -,  
-(C=O)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>n</sub>;

25

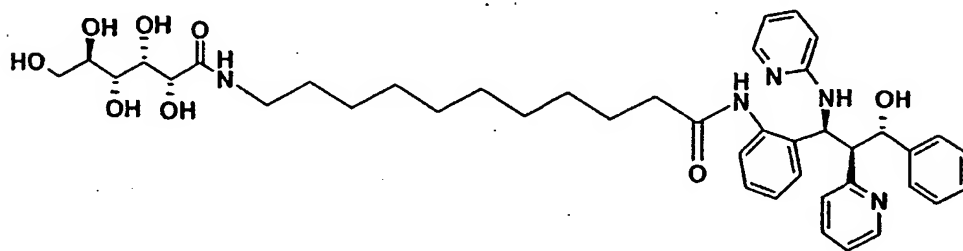
n 0 oder 1;

m 0 oder 1;



sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Stoffgemische der folgenden Verbindung der Formel I:



5

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

In der oben genannten Heteroarylgruppen kommen als Heteroatome insbesondere z.B. O, S, N in Betracht.

10

Soweit nicht anders definiert, haben die heteroaromatischen Ringe 1-15 C-Atome und 1-6 Heteroatome, vorzugsweise 1-5 C-Atome und 1-2 Heteroatome.

Für die in den vorangegangenen Definitionen genannten Heteroarylgruppen kommen beispielsweise Thiophen, Furan, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Chinolin, Oxazol, Isoxazol,

15

Thiazol oder Isothiazol in Frage.

Unter dem Begriff Alkyl werden geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten verstanden.

20

Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren.

Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin,

25

Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen.

Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

- 5 Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-,

- 10 tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

15

Alanin	Glycin	Prolin
Cystein	Histidin	Glutamin
Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
Glutaminsäure	Lysin	Serin
20 Phenylalanin	Leucin	Threonin
Tryptophan	Methionin	Valin
Tyrosin	Asparagin	

2-Aminoadipinsäure	2-Aminoisobuttersäure
25 3-Aminoadipinsäure	3-Aminoisobuttersäure
beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure
2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure
4-Aminobuttersäure	Desmosin
Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure
30 6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure
2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin
2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin

Penicillamin	N-Methylglycin
N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin
Hydroxylysin	6-N-Methyllysin
allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin
5 3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	11-Aminoundecansäure

- 10 Unter dem Begriff Aminosäureschutzgruppen sind geeignete Gruppen zu verstehen mit denen die funktionellen Gruppen der Seitenketten der Aminosäurereste geschützt sind (siehe z. B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley and Sons, New York 1991). Hauptsächlich wurden verwendet: t-butyloxy-carbonyl (BOC), 9-fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc),  
 15 benzyloxy-carbonyl (Z), 2-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-yloxy-carbonyl (Ddz), methyl, t-butyl, trityl, S-t-butyl.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für  
 20 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfam- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure,  
 25 Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und  
 30 Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den

Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I) sowie von weiteren Wirkstoffen, die erforderlich sind, um mit der Kombination den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem  
20 klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben  
25 auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Vorzugsweise liegen die Stoffgemische jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff  
30 oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit den Verbindungen als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können

ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder  
5 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu  
10 behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,  
15 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,  
20 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) sowie des weiteren Wirkstoffs enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode  
25 zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls  
30 erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten

können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) sowie den weiteren Wirkstoff mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

15

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

25 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise  
30 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von

Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, 5 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 10 Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 25 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 5 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 15 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.



Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
10 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
15 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
20 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
25 einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
30 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und

Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated  
 5 transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-  
 10 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-  
 15 (2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-  
 20 (2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon  
 25 (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.  
 30 Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),  
 , DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO

00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin,

- 5 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder

- 10 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

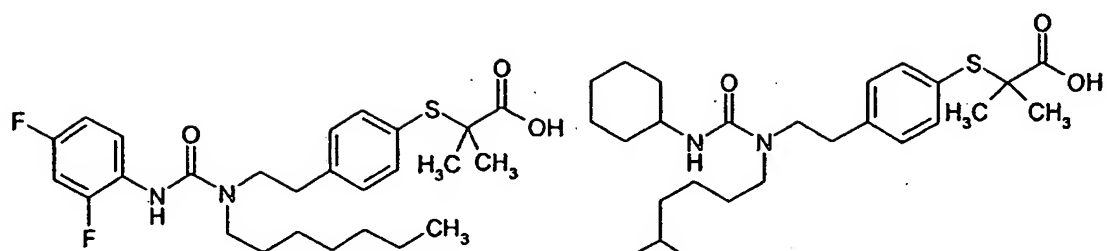
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

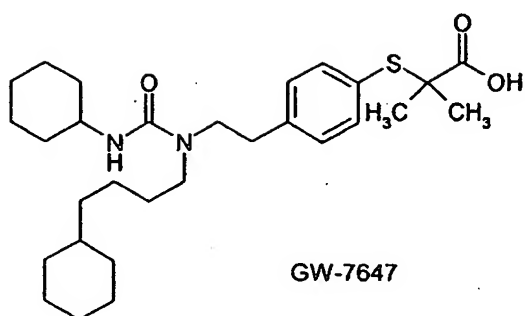
- 15

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob

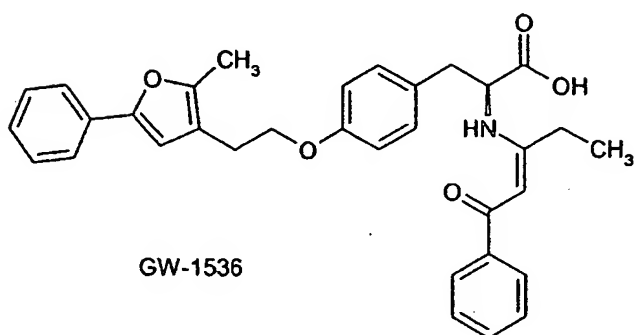
- 20 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die
- 25 Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax<sup>®</sup> zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.



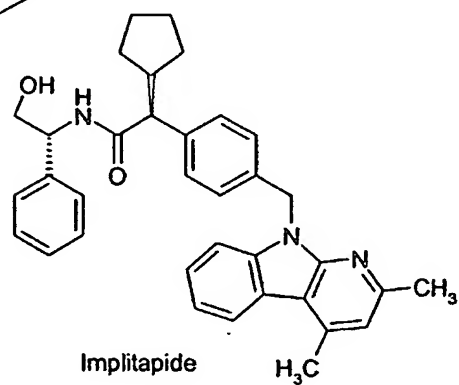
GW-9578



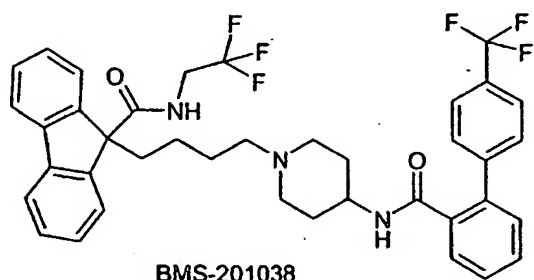
GW-7647



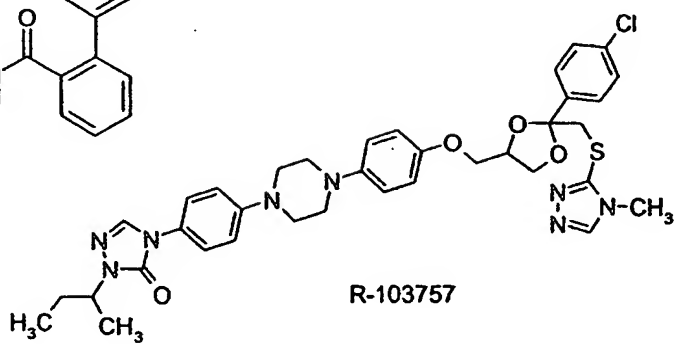
GW-1536



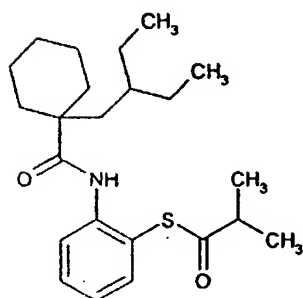
Implitapide



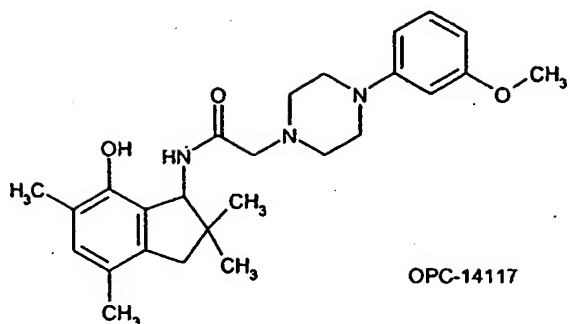
BMS-201038



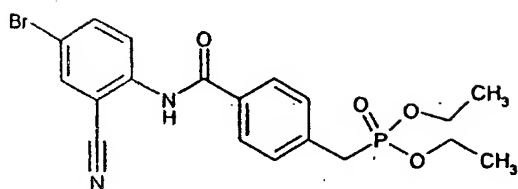
R-103757



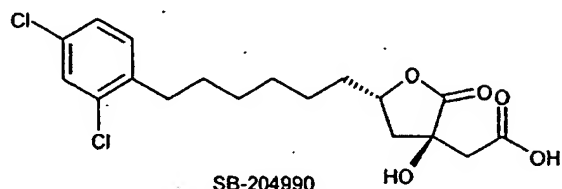
JTT-705



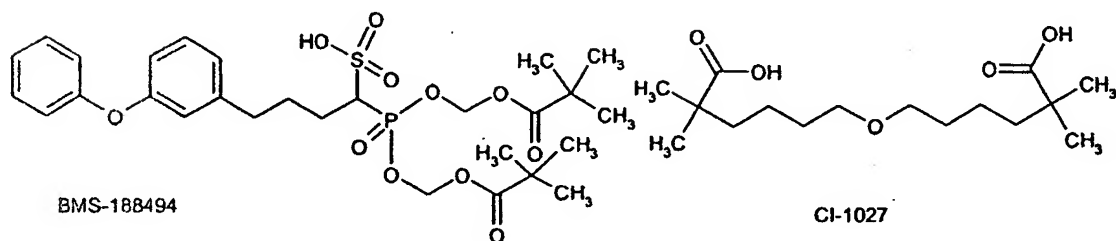
OPC-14117



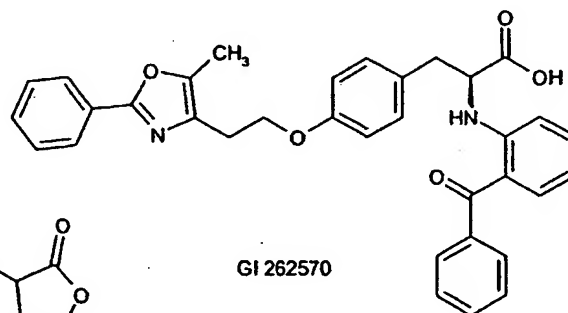
NO-1886



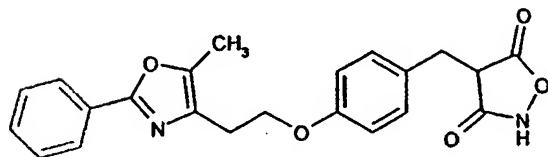
SB-204990



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als 5 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Kombinationspräparate bzw. Stoffgemische der Verbindungen der Formel I stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, und / oder 10 Kohlenhydratstoffwechselstörungen dar, insbesondere von Hyperlipidämie und Metabolischem Syndrom. Die Kombinationspräparate eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

15

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

#### Beispiel A

20 Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoffe pro Kapsel:

	pro Kapsel
Wirkstoffe	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes	
Triglycerid-Gemisch	400 mg
25 Kapselinhalt	500 mg

#### Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoffe pro 5 ml:

	pro 100 ml Emulsion
30 Wirkstoffe	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g

Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

5

## Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Suppositorium:  
pro Suppositorium

10 Wirkstoffe	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

## Beispiel D

15 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoffe pro Tablette:

	pro Tablette
Laktose	600 mg
Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
20 Magnesiumstearat	40 mg
	<hr/>
	1000 mg

## Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoffe pro Dragee:

25	pro Dragee
Wirkstoffe	50 mg
Maisstärke	100 mg
Laktose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
30 lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg

---

 260 mg
**Beispiel F**

5 Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapiteln eignen sich die folgenden Rezepturen:

a)	Wirkstoffe	100 mg
	Maisstärke	300 mg
		400 mg

10

b)	Wirkstoffe	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	180 mg
		500 mg

15

**Beispiel G**

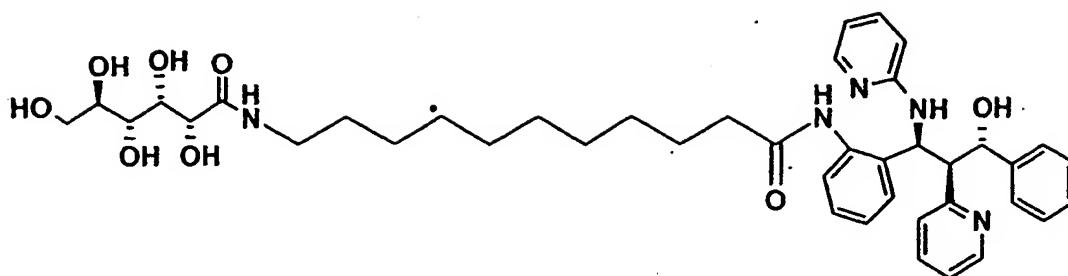
Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

	Wirkstoffe	10 g
20	Benzoessäuremethylester	0,07 g
	Benzoessäureethylester	0,03 g
	Ethanol 96 %ig	5 ml
	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

25

Die synergistische Wirkung der Kombinationen der Verbindungen der Formel I mit weiteren Wirkstoffen wurde im Tierversuch getestet. Dazu wurde aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I, folgende Verbindung (V1) getestet:





**Verbindung ( V1)**

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgte am Hamster.

5

Für den Versuch wurden männliche Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet. Die Tiere erhielten eine mit 0.1 % Cholesterin angereichertes Standardfutter (Fa Teklad 8604M). Eine zusätzliche Normalkontrolle Gruppe erhielt nur Standardfutter.

10

Die Prüfsubstanzen wurden an 12 aufeinander folgenden Tagen 1 mal täglich oral mit einer Schlundsonde behandelt, die Kontrollgruppe wurde mit dem Vehikel behandelt.

Am Versuchstag 5 und 6 wurde der Kot zur Gallensäure-Analyse gesammelt. Am

15 Versuchstag 10 wurde den Tieren retroorbital Blut entnommen und die Lipidspiegel im Plasma bestimmt. Am Versuchtag 11 wurden den Tieren oral radioaktive Tracer Appliziert, zur Bestimmung der Cholesterin Absorption analog der von Zilversmith et al. beschriebenen Methode. Am Versuchtag 13 wurden die Tiere getötet, die Tiere Lebern wurden zur Cholesterin Analyse und zur Mikrosomen Präparation entnommen.

20 In den Lebermikrosomen wurde ex vivo die Aktivität der 7  $\alpha$ -Hydroxylase bestimmt, nach eine modifizierten Methode von Hylemon et al.

**Kombination der Verbindung V1 mit Caromax®**

			Präparat mg/200 ml
1 Teklad	Normal Ktr. I	n= 6 -6	-
2 Teklad	+ 0,1% CH hyperlip. Ktr. (0.1% CH)	n= 6 -12	
3 Teklad	+ 0,1% CH 30mg/kg/d V1	n= 6 -18	600
4 Teklad	+ 0,1% CH 5% Caromax im Futter	n= 6 -24	
5 Teklad	+ 0,1% CH 30mg/kg/d V1 + 5% Caromax (Futter)	n= 6 -30	600

Die Substanzen werden in Solutol (50°C) in 5% Endkonzentration gelöst.

Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.

Die Applikation erfolgt 1x am Tag mit 10ml/kg

**Futter:** Teklad 8604M CH: 030610M

**Versuchstiere:** Männlich Syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) Fa. Harlan  
80-100 g zu Adaptionbeginn

**Meßparameter:**

Futtermverbrauch

Tiergewicht (wöchentlich)

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; HDL/LDL)

Vorwert und 2 Tage vor Versuchsende (Isofluran-Narkose) durch retroorbitale  
Blutabnahme

Lebergewicht

Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in EtOH/KOH (Probe wird auch für CH-Synthese verwendet)

CYP7-Aktivität ( Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)

**Cholesterolsynthese:**

i.v. Applikation von  $^{14}\text{C}$ -Octanoat 10 $\mu\text{Ci}$ /100g Tier 1h vor Versuchsende  
(Isofluran-Narkose)

Entnahme von 2x 500mg Leber in EtOH/KOH

22

Tabelle I:

Futter/Präparat	Leber									
	Cholesteri		Triglyceri		LDL-		HDL		Choleste	
	n	mmol/l	de	mmol/l	Cholesterin	mmol/l	Cholesterin	mmol/l	rin	Biosynthese
	mmol/l	STD %	mmol/l	STD %	mmol/l	STD %	mmol/l	STD %	mg/ST	% dpm/ST %
	I/L	D	I/L	D	I/L	D	I/L	D	g	g/h D
Normal Ktr. I	2,91 ±0,1	72	1,53 ±0,1	10	0,46 ±0,1	39	2,16 ±0,0	86	2,8 ±0,3	10 409 ±29 10
	4		24	5	05		8		0 7	6 0
hyperlip. Ktr. (0.1% CH)	4,02 ±0,1	10	1,46 ±0,1	10	1,17 ±0,1	100	2,52 ±0,1	10	27, ±6,0	10 50 ±12 12
	9	0	34	0	14		5	0	11 4	0
+ 0,1% CH	3,58 ±0,2	89	1,49 ±0,1	10	0,88 ±0,1	75	2,42 ±0,2	96	14, ±2,1	54 73 ±18 18
	3		16	2	10		3		72 6	

30mg/kg/d V1										
+ 0,1% CH	3,63 ±0,4	90	1,34 ±0,	92	1,05 ±0,	89	2,38 ±0,3	95	20, ±3,7	76 45 ±18 11
	8		58		33		4		50 3	
5% Caromax im Futter										
+ 0,1% CH	2,51 ±0,3	62	1,34 ±0,	92	0,45 ±0,	39	1,82 ±0,2	72	4,1 ±0,9	15 216 ±11 53
	3		26		08		0		4 2	4
30mg/kg/d V1+ 5% Caromax (Futter)										

Abkürzungen: 0.1% CH = 0,1 % Cholesterin im Futter  
5% Caromax = 5% Caromax im Futter zugesetzt; entspricht einer Dosis von 5000mg/kg/Tag

Einfluß von Ezetimibe (K00 04513 ) plus V1 auf die Cholesterolabsorption  
 Ezetimibe (K00 04513 ) ist ein Cholesterin-Resorptionsinhibitor der Fa. Schering Plough

1 Teklad			Normal Ktr.	n= 5	-5
2 Teklad	+ 0,1% CH		Cholesterol Ktr.	n= 5	-10
3 Teklad	+ 0,1% CH		0,1 mg/kg/d K 00 04513	n= 5	-15
4 Teklad	+ 0,1% CH		0,3 mg/kg/d K 00 04513	n= 5	-20
5 Teklad	+ 0,1% CH		1 mg/kg/d K 00 04513	n= 5	-25
6 Teklad	+ 0,1% CH		3 mg/kg/d V1	n= 5	-30
7 Teklad	+ 0,1% CH		10 mg/kg/d V1	n= 5	-35
8 Teklad	+ 0,1% CH		30 mg/kg/d V1	n= 5	-40
9 Teklad	+ 0,1% CH		0,1 mg/kg/d K 00 04513 + 10 mg/kg/d V1	n= 5	-45

10 Teklad	+ 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	n= 5	-50
11 Teklad	+ 0,1% CH	0,1 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	n= 5	-55
12 Teklad	+ 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 10 mg/kg/d V1	n= 5	-60

K00 04513 als Stammlsg. (1mg/ml in EtOH) eingesetzt  
Substanzen werden in 2% EtOH in 5% Endkonzentration gelöst.  
Anschließend werden die Lösungen mit 0,4% Kartoffelstärke suspendiert.  
Die Applikation erfolgt 1x am Vormittag mit 10ml/kg

Futter: Teklad 8604M CH: 032201M  
Versuchstiere: Männlich Syrische Hamster (Mesocricetus auratus) Fa. Harlan  
100-120 g zu Adaptionsbeginn

Meßparameter:  
Futtermverbrauch  
Tiergewicht (wöchentlich)  
Lebergewicht

Safety-Parameter (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; HDL/LDL)  
Lebercholesterol (HPLC) = 1x500mg in EtOH/KOH

CYP7-Aktivität ( Lebermikrosomen als Gruppenpool je 0,5g - Präparation am Versuchstag)  
Kotsammlung am Tag 5-7 für Gallensäurebestimmung

#### Ch lesterolresorption

p.o. Applikation von  $2\mu\text{Ci } ^3\text{H-Sitosterol}/1\mu\text{Ci } ^{14}\text{C-Cholesterol}$  in 0,5ml 1:1  
Tricaprin:Tricaprylin  
Kotsammlung von Tag 10-12  
Der Kot wird anschließend getrocknet und zur Isotopenbestimmung im Oximat (Packard)  
verbrannt



Tabelle II:

Gruppe	Futter/Präparat	Plasma- Paramete		Leb		CH- Resorpt	
		Cholesteri	Triglyceri	LDL- rin	HDL rin	Choleste	
		mno STD %	mno %	mmol ST %	mm ST %	mg/ ST %	% von 28
			ST				Resorbt Ktr.
			D				
1	Normal Ktr.	2,95 ±0,1 72	1,76 ±0, 86	0,60 ±0, 54	1,78 ±0,1 83	3,7 ±0, 34	49,0 ±100,0
2	Cholesterol Ktr.	4,09 ±0,1 10	2,04 ±0, 10	1,13 ±0, 100	2,15 ±0,1 10	11, ±0, 10	50,4 ±102,9

3	+ 0,1% CH	3,73 ±0,3 91	1,99 ±0, 98	1,06 ±0, 94	1,98 ±0,2 92	11, ±1, 10	47,4	±96,8
---	-----------	--------------	-------------	-------------	--------------	------------	------	-------

0,1 mg/kg/d K 00

04513

4	+ 0,1% CH	2,99 ±0,4 73	1,87 ±0, 92	0,40 ±0, 35	1,92 ±0,2 89	2,0 ±0, 18	15,6	±31,8
---	-----------	--------------	-------------	-------------	--------------	------------	------	-------

0,3 mg/kg/d K 00

04513

5	+ 0,1% CH	2,53 ±0,2 62	1,79 ±0, 88	0,23 ±0, 20	1,71 ±0,1 80	1,7 ±0, 16	5,8	±11,9
---	-----------	--------------	-------------	-------------	--------------	------------	-----	-------

1 mg/kg/d K 00

04513

6	+ 0,1% CH	3,92 ±0,4 96	1,84 ±0, 90	0,98 ±0, 87	2,20 ±0,1 10	10, ±1, 10	39,6	±80,9
---	-----------	--------------	-------------	-------------	--------------	------------	------	-------

3 mg/kg/d V1

7	+ 0,1% CH	3,70 ±0,2 90	2,35 ±0, 11	0,78 ±0, 69	2,00 ±0,1 93	9,5 ±1, 86	49,1 ±100,1
10 mg/kg/d V1							
8	+ 0,1% CH	3,66 ±0,3 8	2,02 ±0, 99	0,80 ±0, 71	2,02 ±0,2 94	7,1 ±0, 65	38,3 ±78
		1 9	47	04	8	8 60	,2
30 mg/kg/d V1							
9	+ 0,1% CH	2,81 ±0,1 6	1,51 ±0, 74	0,55 ±0, 49	1,74 ±0,1 81	2,7 ±0, 25	17,1 ±34
		0 9	33	10	0	1 43	,9
0,1 mg/kg/d K 00 04513 +							
10 mg/kg/d V1							
10	+ 0,1% CH	2,73 ±0,3 6	1,71 ±0, 84	0,31 ±0, 28	1,84 ±0,1 86	2,1 ±0, 20	10,4 ±21
		9 7	44	10	6	5 48	,2
0,3 mg/kg/d K 00 04513 +							
3 mg/kg/d V1							

11	+ 0,1% CH	2,96 ±0,1 7	1,82 ±0, 89	0,62 ±0, 55	1,75 ±0,1 82	2,8 ±1, 26	23,2 ±47
		9 2	25	15	2	2 02	,4
0,1 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1							
12	+ 0,1% CH	2,29 ±0,3 5	0,99 ±0, 49	0,19 ±0, 17	1,71 ±0,2 80	1,9 ±0, 17	9,5 ±19
		5 6	40	06	1	2 31	,5
0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 10 mg/kg/d V1							

31

K 00 04513 = Ezetimibe Cholesterin-Resorptionsinhibitor, Schering Plough

Aus den Tabellen ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Caromax® und Ezetimibe einen synergistischen Effekt auf die Plasmaparameter zeigen.

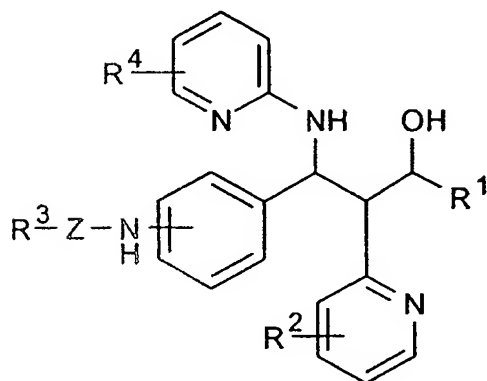
5

So senkt zum Beispiel eine Behandlung mit 0,1 mg/kg K 00 04513 (Zeile 3) das LDL-Cholesterin auf 94% und eine Behandlung mit 3 mg/kg V1 (Zeile 6) senkt das LDL-Cholesterin auf 87 %. Die Kombinationsbehandlung mit 0,1 mg/kg K 00 04513 und 3 mg/kg V1 (Zeile 10) senkt das LDL-Cholesterin auf 28 %.

## Patentansprüche:

1. Stoffgemisch enthaltend Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R<sup>1</sup> Phenyl, Heteroaryl, unsubstituiert oder gegebenenfalls mit ein bis drei  
voneinander unabhängigen Resten substituiert wobei der Aromat oder  
Heteroaromat ein bis dreifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor,  
Brom, Jod, OH, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, -NH-  
R<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, CHO, -COOH, -COOR<sup>11</sup>, -(C=O)-R<sup>12</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-OH,  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl(-OH)-Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
alkyl-CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH-R<sup>9</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-CHO, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-COOR<sup>11</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
alkyl-(C=O)-R<sup>12</sup>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-CF<sub>3</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
20 alkyl-NO<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-CN, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH<sub>2</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-  
NH-R<sup>9</sup>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-CHO, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-  
COOH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-COOR<sup>11</sup>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-(C=O)-R<sup>12</sup>, -N-SO<sub>3</sub>H, -  
SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Phenyl, , (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio,  
Pyridyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch  
25 Fluor ersetzt sein können und wobei Phenyl und Pyridyl ihrerseits

einfach durch Methyl, Methoxy oder Halogen substituiert sein können;

- $R^2$  H, OH,  $CH_2OH$ , OMe, CHO,  $NH_2$ ;
- 5  $R^3$  Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe,  $HO-SO_2-$ ,  $(HO)_2-PO-$ ;
- 10  $R^4$  H, Methyl, F, OMe;
- $R^9$  bis  $R^{12}$  unabhängig voneinander H,  $C_1-C_8$ -Alkyl;
- Z -  $NH-C_0-C_{16}$ -Alkyl- $C=O-$ , - $O-C_0-C_{16}$ -Alkyl- $C=O-$ ,  
 15  $-(C=O)_m-C_1-C_{16}$ -Alkyl- $(C=O)_n$ , Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe, eine kovalente Bindung;
- 20 n 0 oder 1;
- m 0 oder 1;

deren pharmazeutisch verträgliche Salze oder physiologisch funktionelle Derivate  
 25 sowie weitere Wirkstoffe.

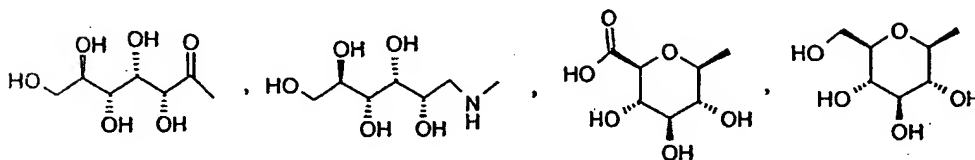
2. Stoffgemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I  
 30 bedeuten

$R^1$  Phenyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, wobei der Aromat oder

Heteroaromat ein bis zweifach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;

R<sup>2</sup> H, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CHO, NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup>



wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine der Zucker-Schutzgruppen, HO-SO<sub>2</sub>-;

R<sup>4</sup> H, Methyl, F, OMe;

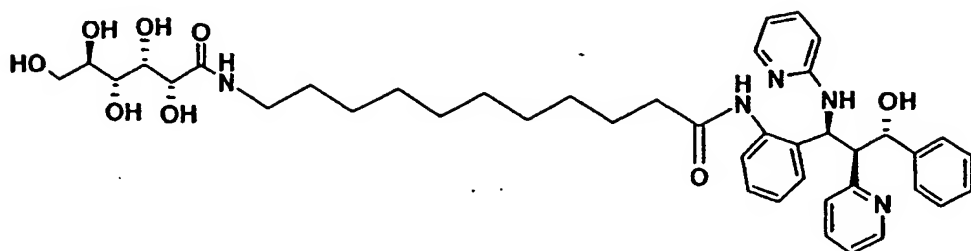
Z -NH-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-C=O -, -O-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-C=O -,  
-(C=O)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>n</sub>;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

3. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I bedeutet



sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 5 4. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,
- 10 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-
- 15 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte serotonin- und noradrenerge Verbindungen,
- 20 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten oder Amphetamine enthält.

25

5. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die



den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

6. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch  
5 gekennzeichnet, daß es als den Lipidstoffwechsel normalisierenden weiteren Wirkstoff  
Verbindungen aus der Gruppe der Statine, Glitazone, PPAR alpha Agonisten,  
Cholestyramin, Cholestipol, Cholesolvam, Adsorber-Harze, Fibrate, Gemfibrozil,  
Cholesterin Resorptionsinhibitoren, Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, CETP-  
Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, LDL-Rezeptor Inducer, Lipase-Inhibitoren, Orlistat  
10 enthält.

7. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch  
gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Cholesterinresorptionsinhibitor enthält.  
15

8. Stoffgemisch, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als  
weiteren Wirkstoff Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside enthält.

20

9. Stoffgemisch, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch  
gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff Caromax® enthält.

25 10. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von  
Lipidstoffwechselstörungen oder Metabolischem Syndrom.

30

11. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

5 12. Verwendung des Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von arteriosklerotischer Erscheinungen.

10 13. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

15

14. Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von  
20 Lipidstoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I sowie der mindestens eine weitere Wirkstoff zeitnah, bevorzugt innerhalb von 10 Minuten verabreicht werden.

25 15. Verfahren zur Herstellung eines Stoffgemischs gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt werden und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.